

⑨ 日本国特許庁 (JP)  
 ⑩ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開  
 昭55—35012

⑫ Int. Cl.<sup>3</sup>  
 C 07 D 303/46  
 // A 61 K 31/335

識別記号  
 ADD

厅内整理番号  
 7043—4C

⑬ 公開 昭和55年(1980)3月11日  
 発明の数 1  
 審査請求 未請求

(全 9 頁)

⑭ エポキシサクシニルアミノ酸化合物

⑮ 特 願 昭53—107766  
 ⑯ 出 願 昭53(1978)9月2日  
 ⑰ 発明者 沢田二郎  
 東京都豊島区高田3丁目24番1  
 号大正製薬株式会社内  
 ⑱ 発明者 花田和紀  
 東京都豊島区高田3丁目24番1  
 号大正製薬株式会社内  
 ⑲ 発明者 玉井正晴  
 東京都豊島区高田3丁目24番1

号大正製薬株式会社内  
 ⑳ 発明者 森本繁夫  
 東京都豊島区高田3丁目24番1  
 号大正製薬株式会社内  
 ㉑ 発明者 大村貞文  
 東京都豊島区高田3丁目24番1  
 号大正製薬株式会社内  
 ㉒ 出願人 大正製薬株式会社  
 東京都豊島区高田3丁目24番1  
 号  
 ㉓ 代理人 弁理士 北川富造

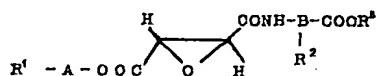
明細書

1. 明細の名称

エポキシサクシニルアミノ酸化合物

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



[式中、Aは単一結合または炭素数1～4のアルキレン基を示し、Bはメチル基で置換されることがある炭素数1～5のアルキレン基を示す。]

R<sup>1</sup>はメチル基もしくはハロゲン原子で置換されることがある炭素数3～10のシクロアルキル基又は炭素数5～8のシクロアルケニル基を示す。

R<sup>2</sup>は水素原子、ヒドロキシ基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、イソドリル基、イミダゾリル基又は保護基を有することがあるカルボ

キシ、メルカブト、グアニジノ、アミノの各基を示す。

ベンジル基  
 R<sup>3</sup>は炭素数1～4のアルキル基、シクロヘキセンメチル基又は一般式-A-R<sup>4</sup>(式中、Aは前記と同義であり、R<sup>4</sup>は炭素数4又は5のシクロアルキル基を示す。)を示す。)

で表わされるエポキシサクシニルアミノ酸化合物。

3. 明細の詳細な説明

本発明はエポキシサクシニルアミノ酸化合物に関するものである。

本発明者らは種々の研究の結果、トランス-エポキシサクシニルアミノ酸化合物がチオール基がその活性の発現に関与する蛋白分解酵素の活性を阻害するエポキシサクシニルアミノ酸化合物に関するものである。

本発明者らは種々の研究の結果、トランス-エポキシサクシニルアミノ酸化合物がチオール基がその活性の発現に関与する蛋白分解酵素の活性を強力に阻害し、しかも極めて低毒であることを見出して本発明を完成した。

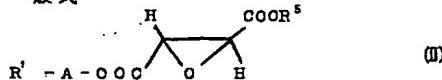
で表わされるエポキシサクシニルアミノ酸化合物である。

ここにおいて保護基とはアミノ酸化学の分野における慣用の保護基を意味するものであって、たとえばカルボペニゾキシ基、メチルベンジルオキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、アミルオキシカルボニル基、トリル基、ベンジル基、メチル基、アセチル基、ホルムル基又はニトロ基などからなる群から適宜選ばれる。

また一般式(I)で表わされる化合物(以下化合物(I)と略称する。)は全てトランス体である。

化合物(I)は次の方法で製造することが出来る。

即ち、一般式



(式中、R'、Aは前記と同様であり、R<sup>3</sup>は水素原子又はアルカリ金属原子を示す。)で表わされるエポキシコハク酸モノエステルを出発原料とし、R<sup>3</sup>が水素原子又はアルカリ金属原子である場合才

- 4 -

カルボジイミドなどの縮合剤の存在下、化合物(II)と化合物(I)を反応させて化合物(I)を得ることも出来る。

この際、N-ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの様なN-ヒドロキシ化合物を共存させることが望ましい。

化合物(I)のエステルを適當なアルコールに溶解し、触媒量の硫酸を加えてエステル交換することにより新たな化合物(I)のエステルを得ることも出来る。

本発明の目的化合物である化合物(I)はチオール基がその活性の発現に関与すると考えられているババイン、フィシン、プロメリソ、プロメラインカテプシンBなどの蛋白分解酵素の活性を強力に阻害し、血管透過性亢進がなく、しかもその毒性が極めて低い。

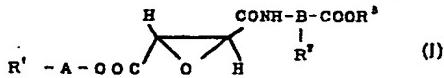
化合物(I)がこれらの酵素の活性を強力に阻害することを明らかにするため、ババインを用いた試験例を次に示す。

- 6 -

本発明を以下詳細に説明する。

本発明の目的化合物は、

一般式



[式中、Aは単一結合または炭素数1~4のアルキレン基を示し、Bはメチル基で置換されることがある炭素数1~5のアルキレン基を示す。]

R'はメチル基もしくはハロゲン原子で置換されることがある炭素数5~10のシクロアルキル基又は炭素数5~8のシクロアルケニル基を示す。

R<sup>3</sup>は水素原子、ヒドロキシ基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、イントリル基、イミダゾリル基又は保護基を有することがあるカルボキシ、メルカブト、グアニジノ、アミノの各基を示す。

R<sup>3</sup>は炭素数1~4のアルキル基、シクロエキセノメチル基又は一般式-A-R'(式中、Aは前記と同様であり、R'は炭素数4又は5のシクロアルキル基を示す。)を示す。]

- 5 -

キザリルクロリド、チオニルクロリドなどのハロゲン化剤でその酸塩化物とし、

一般式



(式中、B、R'、R<sup>3</sup>は前記と同様である。)で表わされるアミノ酸エステルと反応させて化合物(I)とする。一般式(III)で表わされる化合物(以下化合物(I)と略称する。)が酸付加基である場合には、水酸化アルカリ、トリエチルアミン、ビリジン、メチルモルフォリンなどの塩基で酸を除去するか、反応時塩基を共存させる。一般式(III)で表わされる化合物(以下化合物(I)と略称する。)の酸塩化物と化合物(I)との反応は、化合物(I)にトリエチルアミン、ビリジン、メチルモルフォリンなどの塩基を共存させた溶液に、<sup>水</sup>冷下、化合物(I)の酸塩化物を滴下して行なうか、逆に滴下してもよい。

別法として化合物(I)のR'が水素原子の場合、例えばN-N'-ジシクロヘキシカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)

- 5 -

-100-

第 1 表

## 試験例

20ミリモル濃度のエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム溶液で40ミリモル濃度となるように調整したシスティン溶液(pH 6.8)0.25mlと化合物(I)の水溶液又は10%ジメチルスルホキシド水溶液0.25mlとをババイン水溶液(80mg/ml, シグマ社製, 2回結晶標品)0.5mlに加え、40℃に15分間加温した後、基質として40℃に予温した1%ミルクカゼイン溶液[53ミリモル濃度リン酸緩衝液(pH 6.8)]5mlを加え、更に40℃に10分間加温して反応せしめた後、440ミリモル濃度のトリクロロ酢酸溶液5mlを加えて反応を停止せしめた。

沪過後、その沪液について280nmに於ける吸光度Aを測定し、同時に対照として化合物(I)の代わりに水又は10%ジメチルスルホキシド水溶液だけを用いて吸光度Bを測定し、阻害活性率=  $(\frac{B-A}{B}) \times 100$ により算出した。この方法により50%の活性阻害を示す物質の量をID<sub>50</sub>として第1表に示した。

-7-

分解酵素及びペプシンで代表される酸性蛋白分解酵素のカゼイン分解活性を阻害しない。

即ち、化合物(I)はチオール基がその活性に関与する蛋白分解酵素の活性を特異的に阻害する。

次に実施例を挙げて本発明を説明する。

## 実施例 1

シクロヘキサンエチルエーテル50mlに懸濁し、オキザリルクロリド0.7gのエーテル溶液50mlを氷冷攪拌下30分間で滴下し、更に室温で2時間攪拌した。生じた沈殿を沪別した後、エーテルを溜去し、エボキシコハク酸モノシクロヘキサンエチルエーテルクロリドを得た。これを30mlのエーテルに溶解し、L-ロイシンエチルエーテル及びトリエチルアミン0.56gのエーテル溶液50mlに氷冷攪拌下30分間で滴下し、更に室温で3時間攪拌した。生じた沈殿を沪別し沪液を塩酸水、重曹水

化合物番号	ID <sub>50</sub> (μg)	化合物番号	ID <sub>50</sub> (μg)
1	0.31	17	0.75
2	0.63	18	0.56
3	0.45	19	0.40
4	1.92	20	0.70
5	1.01	21	1.21
6	1.88	22	0.53
7	1.52	23	0.33
8	0.91	24	0.91
9	0.72	25	0.46
10	1.59	26	0.63
11	1.56	27	1.02
12	2.03	28	3.04
13	0.93	29	1.09
14	5.12	30	1.39
15	0.45	31	6.41
16	1.04	32	1.89

註 )

袋詰実施例において製造された化合物に実施例の番号と同じ番号を附して化合物番号とした。

化合物(I)はトリプシンで代表されるセリン蛋白

-8-

及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、浸縮し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し油状のN-(DL-3-シクロヘキサンプロピルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシンエチルエーテルを1.28gを得た。収率67%  
 IR ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> 3370(アミン), 1750(エステル),  
 1680, 1545(アミド), 895(エボキシ)  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ=0.95(6H, d, J=5Hz),  
 1.30(3H, t, J=7Hz), 0.8~2.1(16H, m),  
 3.42(0.5H, d, J=2Hz), 3.53(0.5H, d, J=2Hz),  
 3.67(1H, d, J=2Hz), 4.05(2H, t, J=7Hz),  
 4.13(2H, q, J=7Hz), 4.2~4.8(1H, m),  
 6.0~6.7(1H, broad)  
 Mass m/e 383(M<sup>+</sup>)

## 実施例 2

シクロヘキサンエチルポッタシウムエボキシサクシネット(即ちシクロヘキサンエチルポッタシウムオキシラン-2,3-ジカルボキシレート)1.4gをエーテル50mlに懸濁し、オキザリルクロリド0.7gのエーテル溶液50mlを氷冷攪拌下30分間で滴下し、更に室温で2時間攪拌した。生じた沈殿を沪別した後、エーテルを溜去し、エボキシコハク酸モノシクロヘキサンエチルエーテルクロリドを得た。これを30mlのエーテルに溶解し、L-ロイシンエチルエーテル及びトリエチルアミン0.56gのエーテル溶液50mlに氷冷攪拌下30分間で滴下し、更に室温で3時間攪拌した。生じた沈殿を沪別し沪液を塩酸水、重曹水

-9-

-101-

-10-

を実施例1と同様の方法でエポキシコハク酸モノシクロヘキサンエチルエステルクロリドにし、このエーテル溶液50mlをN<sup>2</sup>-カルボベンゾキシリ-リジンベンジルエステル2g及びトリエチルアミン-0.56gのエーテル溶液50mlに氷冷攪拌下30分間で滴下し、更に室温で3時間攪拌した。生じた沈殿を沪別し、沪液を塩酸水、重曹水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、濾絞乾固して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-ローヘキサンより結晶化し、N-(DL-3-シクロヘキサンエチルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-N<sup>2</sup>カルボベンゾキシリ-リジンベンジルエステルの白色針状結晶2.1gを得た。収率7.2% m.p. 89~91°C

## 実施例3

シクロベンタンメチルポッタシウムエポキシサクシネット(即ちシクロベンタンメチルポッタシウムオキシラン-2,3-ジカルボキシレート)1.26

-11-

トキンカルボニルオキシラン-2-カルボニル)グリシンベンジルエステルを1.24gを得た。

収率6.4%

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{neat cm}^{-1}}$  3350(アミン), 1756(エステル), 1660, 1575(アミド), 898(エポキシ)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ=0.5~2.0(15H, m),

3.48(1H, d, J=2H<sub>B</sub>), 3.65(1H, d, J=2H<sub>B</sub>), 4.16(2H, t, J=6H<sub>B</sub>), 4.01(1H, d, J=5H<sub>B</sub>), 4.03(1H, d, J=5H<sub>B</sub>), 5.10(2H, s), 6.5~6.7(1H, broad), 7.26(5H, s)

Mass  $m/e$  589(M<sup>+</sup>)

## 実施例5

シクロヘキサンブチルポッタシウムエポキシサクシネット(即ちシクロヘキサンブチルポッタシウムオキシラン-2,3-ジカルボキシレート)1.54g及びN<sup>2</sup>カルボベンゾキシリ-リジンベンジルエステルトシレート2.98gより実施例4と同様に処理した後、エーテル-石油エーテルより結晶化し、N-(DL-3-シクロヘキサンブチルオキ

-13-

-102-

テ及びDL-ノルロイシンベンジルエステル1.3gより実施例1と同様にして油状のN-(DL-3-シクロベンタンメチルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-DL-ノルロイシンベンジルエステル1.5gを得た。収率7.0%

## 実施例4

シクロヘキサンエチルポッタシウムエポキシサクシネット(即ちシクロヘキサンエチルポッタシウムオキシラン-2,3-ジカルボキシレート)1.4gより実施例1と同様の方法でエポキシコハク酸モノシクロヘキサンエチルエステルクロリドを得た。そのエーテル溶液50mlをグリシンベンジルエステルトシレート1.85g及びトリエチルアミン1.1gのエーテル溶液50mlに氷冷攪拌下30分間で滴下し、更に室温で3時間攪拌した。生じた沈殿を沪別後、沪液を塩酸水、重曹水及び飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム上で乾燥後濾絞し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、N-(DL-3-シクロヘキサンエ

-12-

カルボニルオキシラン-2-カルボニル)-N<sup>2</sup>カルボベンゾキシリ-リ-リジンベンジルエステルの白色針状結晶2.27gを得た。

収率7.5% m.p. 91~93°C

## 実施例6

シクロヘキサンメチルポッタシウムエポキシサクシネット(即ちシクロヘキサンメチルポッタシウムオキシラン-2,3-ジカルボキシレート)1.33g及びS-ベンジル-L-システィンベンジルエステルトシレート2.6gより実施例4と同様に処理しN-(DL-3-シクロヘキサンメトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-S-ベンジル-L-システィンベンジルエステル1.58gを得た。収率6.2%

## 実施例7

シクロヘキサンブロビルポッタシウムエポキシサクシネット(即ちシクロヘキサンブロビルポッタシウムオキシラン-2,3-ジカルボキシレート)1.47g及びL-トリプトファンエチルエステル

-14-

塩酸中 4.7% より実施例 4 と同様に処理し、  
DL-3-シクロヘキサンプロピルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル) - L-トリプトファンエチルエステル 1.67 g を得た。

収率 71%

#### 実施例 8

シクロヘキサンメチルポッタシウムエポキシサクシネート(即ちシクロヘキサンメチルポッタシウムオキシラン-2,3-ジカルボキシレート) 1.33 g を実施例 1 と同様に反応させ 2 時間室温で攪拌した反応混液に N-カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステル 2 g 及びトリエチルアミン 0.56 g のエーテル溶液 30 mL を氷冷攪拌下、30 分間で滴下し、更に室温で 5 時間攪拌した。生じた沈殿を沪別後、沪液を塩酸水、重曹水及び飽和食塩水にて洗浄し硫酸マグネシウム上で乾燥後濾縮乾固して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製してクロロホルム-n-ヘキサンより結晶化し N<sup>a</sup>- (DL-3-シクロ

-15-

N-ヒドロキシコハク酸イミド 0.7 g 及び N-メチルモルフォリン 0.6 g を 30 mL のジメチルフォルムアミドに溶解し、N-ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.15 g のジメチルフォルムアミド溶液 10 mL を氷冷攪拌下加えた。-5~0°C で 1 時間、室温で 1 時間攪拌後室温にて 1 夜放置した。生じた沈殿を沪別し、沪液に 150 mL の水を加え 150 mL の酢酸エチルで抽出した。この酢酸エチル層を塩酸水、重曹水及び水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後濾縮し得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、N-(DL-3-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル) - L-アスパラギン酸ジメチルエステル 1.35 g を得た。

収率 76%

IR ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> 3320(アミン), 1740(エステル),

1680, 1540(アミド), 900(エポキシ)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ=0.8~2.0 (10H, m),

2.75~3.10 (2H, m), 5.24 (0.5H, d, J=2 Hz),

3.40 (0.5H, d, J=2 Hz); 3.60 (1H, d, J=2 Hz),

-17-

特開 昭55-35012(5)  
ヘキサンメトキンカルボニルオキシラン-2-カルボニル) - N<sup>a</sup>-カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステルの白色針状結晶を 2.2 g 得た。  
収率 74% m.p. 113~115°C

#### 実施例 9

シクロヘキサンプロピルハイドロゲンエポキシサクシネート(即ちシクロヘキサンプロピルハイドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート) 1.33 g 及び N<sup>a</sup>-カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステル 2 g より実施例 8 と同様にして N<sup>a</sup>- (DL-3-シクロヘキサンプロピルオキシラン-2-カルボニル) - N<sup>a</sup>-カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステルを 2.1 g 得た。

収率 71%

#### 実施例 10

シクロヘキシルハイドロゲンエポキシサクシネート(即ちシクロヘキシルハイドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート) 1.07 g, L-アスパラギン酸ジメチルエステル塩酸塩 1.08 g,

-16-

5.64 (3H, s), 3.70 (s, 3H), 4.35~4.60 (2H, m),  
6.4~6.8 (1H, broad)  
Mass m/z 557 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例 11

シクロヘキサンプロピルハイドロゲンエポキシサクシネート(即ちシクロヘキサンプロピルハイドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート) 1.28 g 及び N<sup>a</sup>-カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステルトシレート 2.98 g より実施例 10 と同様に処理した後エチルエーテル-石油エーテルより結晶化し N<sup>a</sup>- (DL-3-シクロヘキサンプロピルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル) - N<sup>a</sup>-カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステルの白色針状結晶 2.2 g を得た。

収率 75% m.p. 89~91°C

#### 実施例 12

(2'-シス-クロルシクロヘキサン) ハイドロゲンエポキシサクシネート[即ち(2'-シス-クロルシクロヘキサン) ハイドロゲンオキシラン

-18-

特開 昭55-35012(6)

-2, 3-ジカルボキシレート] 1.17% 及びグリシンベンジルエステルトシレート 1.8% より実施例 1.0 と同様に処理し、N-[DL-3-(2'-シス-クロルシクロベンチルオキシ)カルボニルオキシラン-2-カルボニル]グリシンベンジルエステル 1.2%を得た。収率 6.3%

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$  3350(アミン), 1745(エステル),  
1670, 1580(アミド), 1195(エポキシ)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ=1.0~2.5(7H, m),

3.48(1H, d, J=2Hz), 3.64(1H, d, J=2Hz),  
4.02(1H, d, J=5Hz), 4.04(1H, d, J=5Hz),  
4.82(1H, m), 5.10(2H, s),  
6.3~6.7(1H, broad), 7.26(5H, s)

Mass m/e 381(M<sup>+</sup>)

#### 実施例 1.3

(4'-トランス-メチルシクロヘキシル)ハイドログンエポキシサクシネット[即ち(4'-トランス-メチルシクロヘキシル)ハイドログンオキシラン-2, 3-カルボキシレート] 1.13% 及び L

-19-

ルアラニンエチルエステル塩酸塩 1.2%, N-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.6% 及び N-メチルモルフォリン 0.6% を 4.0 mL のテトラヒドロフランに溶解し、N-<sup>14</sup>N-ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.13% のテトラヒドロフラン溶液 1.0 mL を氷冷攪拌下滴下、同じ温度で 1 時間更に室温で 2 時間攪拌した。生じた沈殿を沪別し、沪液を濃縮した後、残った油状物を 100 mL の酢酸エチルに溶解し、塩酸水、重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、油状の N-[DL-3-(2'-シス-メチルシクロヘキシルオキシ)カルボニルオキシラン-2-カルボニル]-L-フェニルアラニンエチルエステル 1.1%を得た。

収率 5.4.6%

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$  3400(アミン), 1753(エステル),  
1680, 1540(アミド), 897(エポキシド)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ=0.88(3H, d, J=7Hz),

1.20(1.5H, t, J=7Hz), 1.22(1.5H, t, J=7Hz),

-21-

特開 昭55-35012(6)

-2, 3-ジカルボキシレート] 2.43% より実施例 1.0 と同様に処理し N-[DL-3-(2'-トランスメチルシクロヘキシルオキシ)カルボニルオキシラン-2-カルボニル]-L-チロシンベンジルエステル 1.6-8%を得た。収率 7.0%

#### 実施例 1.4

シクロヘキサンブチルハイドログンエポキシサクシネット[即ちシクロヘキサンブチルハイドログンオキシラン-2, 3-ジカルボキシレート] 1.35% 及び  $\beta$ -アラニンベンジルエステルトシレート 1.8% より実施例 1.0 と同様に処理し、N-(DL-3-シクロヘキサンブチルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)- $\beta$ -アラニンベンジルエステル 1.6%を得た。収率 7.4%

#### 実施例 1.5

(2'-シス-メチルシクロヘキシル)ハイドログンエポキシサクシネット[即ち(2'-シス-メチルシクロヘキシル)ハイドログンオキシラン-2, 3-ジカルボキシレート] 1.14%， L-フェニ

-20-

1.45(8H, b, s), 3.06(2H, d, J=6Hz),  
3.15(0.5H, d, J=2Hz), 3.47(0.5H, d, J=2Hz),  
3.58(0.5H, d, J=2Hz), 3.62(0.5H, d, J=2Hz),  
4.0(1H, q, J=7Hz), 4.15(1H, q, J=7Hz),  
4.5~5.0(1H, m), 5.02(1H, b, s), 5.12(1H, s),  
6.2~6.5(1H, b, s), 6.8~7.4(5H, m)

Mass m/e 403(M<sup>+</sup>)

#### 実施例 1.6

(3'-シクロヘキセンメチル)ハイドログンエポキシサクシネット[即ち(3'-シクロヘキセンメチル)ハイドログンオキシラン-2, 3-ジカルボキシレート] 1.12% 及び N-カルボベンゾキシル-L-リジンベンジルエステルトシレート 2.98% より実施例 1.5 と同様に処理した後、エチルエーテル-石油エーテルより結晶化し、N-[DL-3-(3'-シクロヘキセンメトキシ)カルボニルオキシラン-2-カルボニル]- $\beta$ -カルボベンゾキシル-L-リジンベンジルエステルの白色針状結晶 2.37%を得た。

収率 8.2% m.p. 106~107°C

-22-

-104-

## 実施例 1.7

シクロヘキシルハイドロゲンエボキシサクシネット（即ちシクロヘキシルハイドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート）1.07g 及び D-カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステル2.98g より実施例1.6と同様に処理し N-[DL-3-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル]-N-カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステルの白色針状結晶2.15gを得た。収率7.6% m.p. 71~72°C

## 実施例 1.8

アダマンチルハイドロゲンエボキシサクシネット（即ちアダマンチルハイドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート）1.33g 及び L-フェニルアラニンエチルエステル1.2g より実施例1.5と同様に処理し N-(DL-3-アダマンチルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル1.5gを得た。収率6.8%

-23-

## 実施例 2.1

シクロヘキサンメチルハイドロゲンエボキシサクシネット（即ちシクロヘキサンメチルハイドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート）1.14g 及び L-セリンメチルエステル塩酸塩0.85g より実施例1.5と同様に処理し N-(DL-3-シクロヘキサンメトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-セリンメチルエステル1.1gを得た。収率6.7%

## 実施例 2.2

ビシクロ[2.2.2]オクチルハイドロゲンエボキシサクシネット（即ちビシクロ[2.2.2]オクチルハイドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート）1.2g 及び L-スレオニンメチルエステル塩酸塩0.93g より実施例1.5と同様に処理し N-[DL-3-ビシクロ[2.2.2]オクチルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル]-L-スレオニンメチルエステル1.26gを得た。

収率7.1%

-25-

## 実施例 1.9

(2'-トランス-プロモシクロペンテル)ハイドロゲンエボキシサクシネット（即ち(2'-プロモシクロペンテル)ハイドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート）1.34g 及び L-ロイシンベンジルエステルトシレート2.9より実施例1.5と同様に処理し N-[DL-3-(2'-トランス-プロモシクロペンテルオキシ)カルボニルオキシラン-2-カルボニル]-L-ロイシンベンジルエステル1.62gを得た。収率7.2%

## 実施例 2.0

シクロペンテルハイドロゲンエボキシサクシネット（即ちシクロペンテルハイドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート）1.9 及び L-ヒスチジンメチルエステル塩酸塩1.1g より実施例1.5と同様に処理し N-[DL-3-シクロペンテルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル]-L-ヒスチジンメチルエステル0.98gを得た。収率5.6%

-24-

## 実施例 2.3

シクロペンタンエチルハイドロゲンエボキシサクシネット（即ちシクロペンタンエチルハイドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート）1.14g、L-ロイシン-n-ブチルエステル塩酸塩1.2g、N-メチルモルフォリン1.1g 及び N-ヒドロキシベンゾトリアゾール0.8gを40mlのテトラヒドロフランに溶解し氷冷攪拌下、1-エチル3-(3ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩1.15gを除々に加え、同じ温度にて1時間、室温で2時間攪拌した。生じた沈殿を沪別後、沪液を濃縮し得られた油状物を酢酸エチル100mlに溶解し塩酸水、重曹水及び饱和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後濃縮する。残った油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し油状の N-[DL-3-シクロペンタンエトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル]-L-ロイシン-n-ブチルエステル1.55gを得た。収率7.8%

-26-

-105-

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$  3280(アミン), 1735(エステル),  
1660, 1530(アミド), 895(エポキシ)  
NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =0.91(5H, t, J=7Hz),  
0.95(6H, d, J=5Hz), 1.1~2.2(18H, m),  
3.59(0.5H, d, J=2Hz), 3.59(0.5H, d, J=2Hz),  
3.61(1H, d, J=2Hz), 4.06(2H, t, J=6Hz),  
4.14(2H, t, J=6Hz), 4.3~4.75(1H, m),  
6.1~6.55(1H, broad)  
Mass  $m/e$  397(M<sup>+</sup>)

## 実施例 2-4

シクロオクチルハイドロゲンエポキシサクシネット(即ちシクロオクチルハイドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート) 1.21g 及び L-グルタミン酸ジベンジルエステルトシレート 2.7g より実施例 2-3 と同様に処理し N-(DL-3-シクロオクチルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-グルタミン酸ジベンジルエステル 1.9g を得た。収率 69%

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$  3400(アミン), 1745(エステル),

-27-

3.68(1H, d, J=2Hz), 4.5~4.75(1H, m),  
4.85(1H, b, s), 5.11(2H, s), 7.27(5H, s)  
Mass  $m/e$  389(M<sup>+</sup>)

## 実施例 2-6

(2'-シクロヘンテンメチル)ハイドロゲンエポキシサクシネット[即ち(2'-シクロヘンテンメチル)ハイドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート] 1.06g 及び L-メチオニンエステル塩酸塩 1.1g より実施例 2-3 と同様に処理し、N-[DL-3-(2'-シクロヘンテンメチオニン)カルボニルオキシラン-2-カルボニル]-L-メチオニンメチルエステル 1.09g を得た。

収率 61%

## 実施例 2-7

(4'-シクロオクテンメチル)ハイドロゲンエポキシサクシネット[即ち(4'-シクロオクテンメチル)ハイドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート] 1.27g 及び N<sup>a</sup>-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル 1.3g より実施例 2-3 と同様

-29-

特開 昭55-35012(8)

1670, 1540(アミド), 875(エポキシ)  
NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =0.9~2.5(18H, m),  
3.45(1H, d, J=2Hz), 3.63(1H, d, J=2Hz),  
4.4~4.8(2H, m), 5.1(4H, s),  
6.3~6.6(1H, broad), 7.28(10H, s)  
Mass  $m/e$  551(M<sup>+</sup>)

## 実施例 2-5

シクロヘンチルハイドロゲンエポキシサクシネット(即ちシクロヘンチルハイドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート) 1.9 及び L-バリンベンジルエステルトシレート 2.02g より実施例 2-3 と同様に処理し N-(DL-3-シクロヘンチルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-バリンベンジルエステル 1.4g を得た。

収率 72%

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$  3590(アミン), 1745(エステル),  
1690, 1535(アミド), 895(エポキシ)  
NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =0.88(6H, m), 1.0~2.2(9H, m),  
3.42(0.5H, d, J=2Hz), 3.48(0.5H, d, J=2Hz),

-28-

に処理し、N<sup>a</sup>-[DL-3-(4'-シクロオクテントキシ)カルボニルオキシラン-2-カルボニル]-N<sup>b</sup>-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル 1.26g を得た。収率 58%

## 実施例 2-8

シクロプロビルハイドロゲンエポキシサクシネット(即ちシクロプロビルハイドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート) 0.86g 及び N<sup>a</sup>-カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステルトシレート 2.98g より実施例 2-3 と同様に処理し、N<sup>a</sup>-[DL-3-シクロプロビルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル]-N<sup>b</sup>-カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステル 1.68g を得た。収率 64%

## 実施例 2-9

N<sup>a</sup>-[DL-3-ベンジルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル]-N<sup>b</sup>-カルボベンゾキシ-L-リジンベンジルエステル 500mg 及び 1 滴の濃硫酸を 5 ml のシクロヘキサンエタノールに

-50-

-106-

稀釋し室温で3日間搅拌した後石油エーテル100mlを加え生じた沈殿をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-エタ-ヘキサンより結晶化し、 $\eta^a$ - [ DL-3 - シクロヘキサンエトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル ] - N<sup>d</sup>-カルボベンゾキシ-ル-リジンシクロヘキサンエチルエステルの白色針状結晶320mgを得た。收率60% m.p. 76.5~77.5°C

## 実施例30

N<sup>a</sup>- ( DL-3 - ベンジルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル ) - N<sup>d</sup>-カルボベンゾキシ-ル-リジンベンジルエステル1gを10mlの3'-シクロヘキセンメタノール中に溶解し実施例29と同様に処理した後エチルエーテル-石油エーテルより結晶化しN<sup>a</sup>- [ DL-3 - ( 3'-シクロヘキセンメトキシ ) カルボニルオキシラン-2-カルボニル ] - N<sup>d</sup>-カルボベンゾキシ-ル-リジン-3'-シクロヘキセンメチルエステルの白色針状結晶0.72gを得た。收率71% m.p. 106~107°C

-31-

## 実施例31

N<sup>a</sup>- ( DL-3 - ベンジルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル ) - N<sup>d</sup>-カルボベンゾキシ-ル-リジンベンジルエステル1gと10mlのシクロヘキサンプロパンノールより実施例29と同様に処理し、N<sup>a</sup>- ( DL-3 - シクロヘキサンプロペビルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル ) - N<sup>d</sup>-カルボベンゾキシ-ル-リジンシクロヘキサンプロペビルエステルの白色針状結晶600mgを得た。收率53% m.p. 89~91°C

## 実施例32

N<sup>a</sup>- ( DL-3 - ベンジルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル ) - N<sup>d</sup>-カルボベンゾキシ-ル-オルニチンベンジルエステル500mg及び5mlのシクロヘキセンメタノールより実施例29と同様にしてN<sup>a</sup>- ( DL-3 - シクロヘキセンカルボニルオキシラン-2-カルボニル ) N<sup>d</sup>-カルボベンゾキシ-ル-オルニチンシクロヘキセンカルボニルエステル300mgを得た。收率63%

-32-